

Extinktion: Neurowissenschaftliche Erkenntnisse zur Frage, wie Menschen sich ändern

Alfons Hamm Julia Wendt Marie Volkmann

Institut für Psychologie, Universität Greifswald, Greifswald, Deutschland

Schlüsselwörter

Exposition · Extinktion · Neuronale Netzwerke · Angststörungen · Emetophobie

Zusammenfassung

Der vorliegende Übersichtsartikel belegt zunächst, warum das Extinktionslernen als ein zentraler Wirkmechanismus der Expositionstherapie angesehen wird. Nach Darstellung der lerntheoretischen Grundlagen wird ein Modell präsentiert, das die Grundlagen der Ausformung, Konsolidierung und des Abrufs des Extinktionsgedächtnisses beschreibt. Dieses Gedächtnismodell der Extinktion liefert die Basis für die Diskussion der aktuellen neurowissenschaftlichen Erkenntnisse zum Extinktionslernen. Durch diese Befunde im Tier-, aber auch im Humanbereich ist es gelungen, die neuronalen Schaltkreise der Extinktion relativ gut zu beschreiben. Der Übersichtsartikel gibt eine Zusammenfassung dieser aktuellen Befunde und geht außerdem auf einige Neurotransmittersysteme dieser Schaltkreise ein, zumindest in dem Maße, wie sie für die Befunde zur pharmakologischen Unterstützung des Extinktionslernens relevant sind. Anschließend wird ein integratives Modell vorgestellt, das den Ausgangspunkt für die Optimierung der Extinktion in der Expositionstherapie liefert. Den Abschluss bildet eine Kasuistik, in der diese Optimierungsstrategien nochmals am Beispiel der Behandlung einer Patientin mit Emetophobie für die Praxis verdeutlicht werden.

Keywords

Exposure · Extinction · Neural networks · Anxiety disorders · Emetophobia

Summary

Extinction: Neuroscience Findings on How People Change

The current review first presents evidence for the notion that extinction learning is one of the central mechanisms of action in exposure therapy. After describing the theoretical underpinnings of extinction from the learning theory perspective, a model of extinction is presented that describes the foundations of the 3 different processes of formation, consolidation, and retrieval of extinction memory. This model provides the basis for a discussion of the current findings in neuroscience research on extinction. Recent evidence from research on both animals and humans allows for a detailed description of the neural network involved in extinction. The review presents some findings regarding the neurotransmitters within this network and how they are involved in facilitating extinction learning by pharmacological support. At the end of this review, we propose an integrative model on how to optimize extinction learning during exposure therapy. A case study marks the end of this review, in which we present an example of an exposure therapy of a patient with emetophobia, demonstrating the strategies for optimizing extinction learning in the clinical practice.

© 2017 S. Karger GmbH, Freiburg

Extinktion: Begriffsbestimmung

Der Begriff Extinktion wird häufig in mehreren Bedeutungen verwendet:

- Einerseits beschreibt der Begriff Extinktion eine *experimentelle Prozedur*, in der – wie im Falle des klassischen Konditionierens – ein vormals mit einem unkonditionierten Reiz (US) gepaarter konditionierter Stimulus (CS) nun ohne US dargeboten wird. Im Falle der Furchtkonditionierung handelt es sich bei dem US um einen für alle Menschen bedrohlichen Reiz (z.B. Schmerz oder Luftnot), im Falle des appetitiven Konditionierens um einen motivational belohnenden Reiz (z.B. ein schmackhaftes Getränk, wenn wir durstig sind). Pavlov [1927] spricht in diesem Zusammenhang von *experimenteller Extinktion*.
- Extinktion bezeichnet andererseits auch die *Reduktion der konditionierten Reaktion selbst*, die durch diese experimentelle Prozedur erzeugt wird (also die Reduktion der Furchtreaktion oder im Falle des appetitiven Konditionierens die Reduktion der Speichelflussreaktion). Diese Reduktion der konditionierten Reaktion kann während der Extinktion auftreten oder auch später, z.B. nach mehreren Tagen (Langzeitextinktion).
- Schließlich bezeichnet Extinktion den *assoziativen oder neuronalen Lernprozess*, der der Reduktion der konditionierten Reaktion zugrunde liegt.

In diesem Beitrag möchten wir uns auf die Extinktion von Furcht, also auf die Extinktion im Falle des assoziativen aversiven Lernens beschränken, da hierzu in den letzten Jahren sehr viele neurowissenschaftliche Erkenntnisse zusammengetragen wurden, die für die Praxis relevant sind. Es gibt zwar auch neue Erkenntnisse zur Extinktion appetitiver konditionierter Reaktionen, aber die neueren Befunde im Bereich der Extinktion von Furcht sind doch eindeutig in der Überzahl. Zur Begriffsklärung sei ergänzt, dass wir in diesem Beitrag die experimentelle Prozedur als *Extinktionstraining* bezeichnen und die Abnahme der Furchtreaktion während des Trainings (oder danach) als *Furchtreduktion* und dass nur der Lernprozess, der dieser Reduktion der Furchtreaktion zugrunde liegt, hier *Extinktion* genannt wird. Zudem soll es in diesem Artikel hauptsächlich um die Extinktion von assoziativen Lernprozessen gehen, d.h. um Antwortverhalten vom «Typ S», bei dem die Verstärkung (unabhängig von der motivationalen Richtung) kontingent auf den *Stimulus* und nicht auf die Reaktion erfolgt. Extinktion ist auch im Bereich des operanten Lernens relevant. Hierbei werden sogenannte Wirkreaktionen vom «Typ R» konditioniert, d.h. die Verstärkung erfolgt kontingent zur *Reaktion* und nicht zum Reiz. Extinktion (ein Verstärker tritt nicht mehr kontingent zur Reaktion auf) reduziert hier die «Wirkreaktionsbereitschaft» (gemessen über die absolute und relative Häufigkeit einer Reaktion), also die *Motivation*, eine entsprechende Wirkreaktion zu zeigen. Vermeidungs- bzw. Sicherheitsverhaltensweisen (je nach Motivationsziel) sind solche Wirkreaktionen im Sinne des operanten Konditionierens und sollten in der funktionalen Bedingungsanalyse auch als solche beschrieben werden. Eine motivationale Zielanalyse ist somit eine wesentliche Voraussetzung für die Extinktion von Wirkreaktionen (also von Vermeidungs- und Sicherheitsverhaltensweisen).

Extinktion als Wirkmechanismus der Expositionstherapie

Das systematische und wiederholte Aufsuchen und Aushalten einer gefürchteten Situation ist der Königsweg zur psychotherapeutischen Behandlung von Furcht und Angst. Die Wirksamkeit solcher Expositionsübungen ist inzwischen durch eine Vielzahl von Studien belegt, was sich auch in entsprechend großen Effektstärken für diese Verfahren in verschiedenen Metaanalysen zeigt [Choy et al., 2007; Ruhmland und Margraf, 2001; Wolitzky-Taylor et al., 2008]. Was jedoch wie genau an der Exposition wirkt und wie sie bei welcher Störung durchgeführt werden sollte, darüber besteht weniger Einigkeit.

Wolpe [1958] hatte ursprünglich für die von ihm entwickelte systematische Desensibilisierung (eine Exposition in sensu) das *Prinzip der Gegenkonditionierung* als zentralen Wirkmechanismus angenommen. Wenn in der gefürchteten Situation eine Reaktion ausgelöst wird, die antagonistisch zur Furchtreaktion ist (z.B. Entspannung), dann wird der gefürchtete Reiz zu einem gelernten (konditionierten) Hemmreiz, wodurch die Furcht reduziert wird. Mehrere Studien – vornehmlich in den 1960er- und 1970er-Jahren – haben jedoch eindeutig gezeigt, dass eine Entspannungsreaktion weder eine notwendige noch eine hinreichende Bedingung für die Effektivität einer systematischen Desensibilisierung ist [vgl. Übersicht bei Hamm, 1997]. Als alternativen Erklärungsansatz für die Wirkung der Exposition schlugen Lader und Mathews [1968] die *Habituation* der Furchtreaktion als zentralen Wirkmechanismus der Exposition vor. Die Habituation ist ein nichtassoziativer Lernprozess, bei dem die *Intensität* einer Furchtreaktion einfach durch die wiederholte Präsentation des furchtauslösenden Reizes abnimmt. Tatsächlich zeigen viele Studien, dass autonome Furchtindikatoren, aber auch die Intensität der berichteten Furcht durch wiederholte Präsentationen der gefürchteten Reize abnehmen [Grey et al., 1981; Watson et al., 1972; Wendt et al., 2012]. Allerdings sind diese beobachteten Veränderungen der physiologischen Reaktivität auf wiederholt dargebotene Furchtreize selten mit dem Erfolg der Expositionstherapie assoziiert, zumindest nicht im Falle der Behandlung von Panikstörungen oder bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung [Craske et al., 2008]. Zudem kann es zu einem Wiederaufleben der Furcht kommen, insbesondere wenn der furchtauslösende Reiz in einem neuen Kontext auftritt («Erneuerung», «Renewal-Effekt») oder wenn der ursprüngliche furchtauslösende Reiz nach mehreren spontan auftretenden aversiven Ereignissen erneut auftritt («Wiederentstehen der Furcht», «Reinstatement»). Die Furcht kann außerdem auch nach längerer Zeit spontan wieder zurückkommen («Erholung der Furcht», «Spontaneous Recovery»). Dieses Wiederaufleben der Furcht ist bei Angstpatienten, die mit Expositionstherapie behandelt wurden, relativ häufig, wobei die Schätzungen in der Literatur zwischen 19% und 62% stark schwanken [Craske und Mystowski, 2006].

Diese Befunde haben dazu geführt, dass die Habituation als alleiniges Erklärungsmodell für die Wirksamkeit der Expositionstherapie zunehmend infrage gestellt wurde. In den letzten Jahren

wurde vermehrt die Extinktion als zentraler Mechanismus untersucht und diskutiert, vor allem auch stimuliert durch die neurobiologischen Grundlagenexperimente im Tierbereich, die die neuronalen Schaltkreise der Extinktion genauer aufklären konnten [Myers et al., 2011; Quirk et al., 2006; Quirk und Mueller, 2008]. Aber auch bei der Translation dieser neurowissenschaftlichen Erkenntnisse in Fragen der klinischen Anwendung sind in den letzten Jahren wichtige Fortschritte erzielt worden [Craske et al., 2014; Craske, 2015; Hamm, 2014; Vervliet et al., 2013]. Bei dieser Translation ist es von zentraler Bedeutung, sich die grundlegenden Prozesse der Extinktion genauer zu vergegenwärtigen.

Phasen der Extinktion: Das Gedächtnismodell der Extinktion

Bei der Extinktion werden die ursprünglich gelernten Assoziationen zwischen CS und US nicht einfach vergessen. Testet man die Reaktion auf den CS, nachdem ein bestimmter Zeitraum vergangen ist oder unter anderen Umständen (d.h. der CS tritt in einem anderen Kontext auf), wird die gelernte Furchtreaktion erneut ausgelöst (die Zeit heilt eben nicht *alle* Wunden, vor allem dann nicht, wenn das aversive Ereignis emotional sehr bedeutsam war). Vor allem die Arbeiten von Bouton und Kollegen [Bouton und King, 1983; Bouton, 1994] zeigen eindeutig, dass Extinktion ein aktiver Lernprozess ist, bei dem die Erfahrung gemacht wird, dass der CS nun nicht mehr mit einem aversiven Ereignis (also dem US) assoziiert auftritt. Durch diese Lernerfahrung wird eine neue inhibitorische Assoziation zwischen den Repräsentationen von CS und US ausgebildet, die mit der ursprünglich gelernten exzitatorischen Verbindung zwischen CS und US koexistiert. Die ursprüngliche Assoziation wird also nicht vergessen (der Organismus vergisst nicht die ursprüngliche Assoziation Alkoholgeruch/sexuelle Belästigung), vielmehr wird sie durch die neu gelernte inhibitorische Assoziation gehemmt (Alkoholgeruch UND neuer Partner/keine sexuelle Belästigung). Bouton und Kollegen weisen darauf hin, dass die Aktivierung der inhibitorischen Assoziation die gleichzeitige Präsenz von CS (Alkoholgeruch) und Extinktionskontext (neuer Partner) erfordern. Dieser Lernprozess lässt sich grafisch durch einen zusätzlichen Repräsentationsknoten darstellen, der vom CS und von der zusätzlichen Repräsentation des Extinktionskontextes aktiviert wird (Eingang) und durch eine inhibitorische Assoziation mit der Repräsentation des US verbunden ist. Eine Hemmung findet also nur dann statt, wenn der konditionierte Reiz (CS) UND der Extinktionskontext (EX) vorhanden sind. Abbildung 1 zeigt eine grafische Darstellung dieses Modells, auf das bei der Beschreibung der neuronalen Schaltkreise der Extinktion nochmals Bezug genommen wird.

Diese theoretische Konzeptualisierung kann auch erklären, warum Extinktion von Furcht manchmal fragil sein kann. Wenn der ursprüngliche CS in einem anderen Kontext auftritt (der alkoholisierte Freund des neuen Partners wird aufdringlich), also die inhibitorische Assoziation schwächer ist, kann es zum erneuten Auftreten der Furcht kommen (Erneuerungseffekt). Die Furchtre-

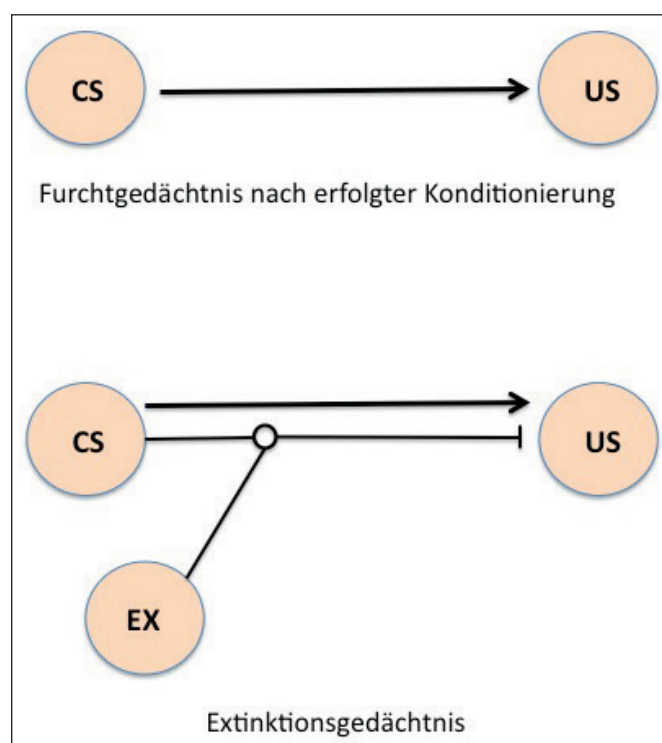
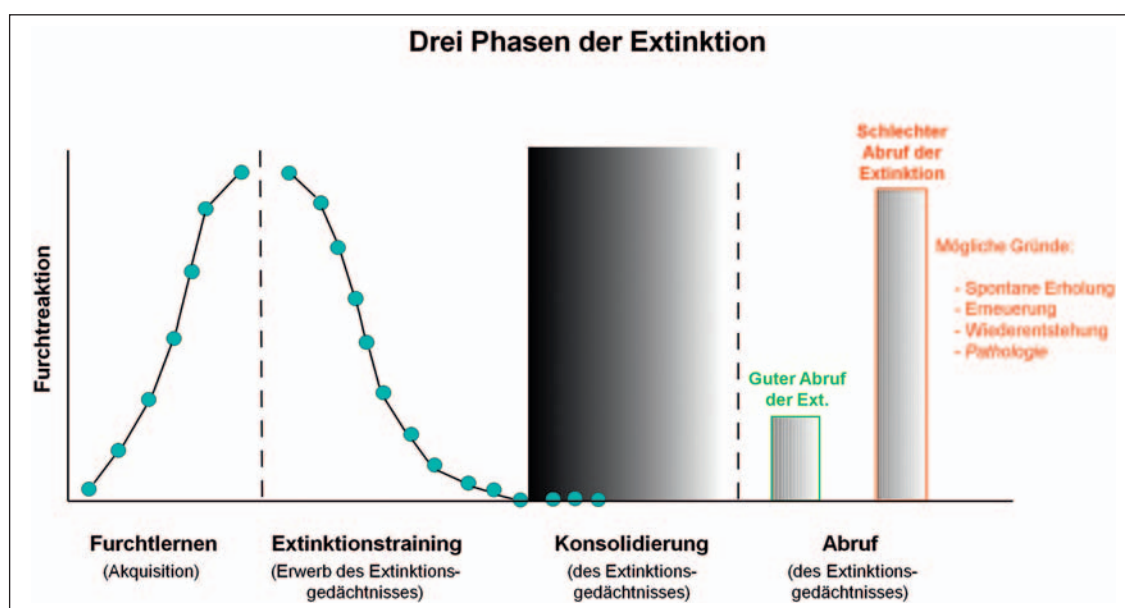


Abb. 1. Schematische Darstellung des Abrufs des Extinktionsgedächtnisses. Das Extinktionsgedächtnis ist komplexer als das Furchtgedächtnis nach erfolgreicher Konditionierung. Die Kreise symbolisieren die Gedächtnisrepräsentationen der assoziierten Stimuli (CS = konditionierter Reiz, US = unkonditionierter Reiz, EX = Extinktionskontext). Die Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die Linie mit dem Strich am Ende symbolisiert eine inhibitorische Verbindung. Im Extinktionskontext wird die exzitatorische CS-US-Verbindung nicht vergessen, sie wird aktiv durch den Extinktionskontext gehemmt [modifiziert nach Vervliet et al., 2013].

aktion kann aber auch wieder einsetzen, wenn neue aversive Ereignisse auftreten, ohne dass sie mit dem CS assoziiert worden wären (Wiedereinsetzen der Furcht), da durch diese Erfahrung die Repräsentation der US-Ereignisse wieder verstärkt wird. Aus diesen Überlegungen wird deutlich, dass es sich bei der Extinktion um einen Lernprozess handelt, der – wie andere Lernprozesse auch – in mehrere Phasen unterteilt werden kann. Diese verschiedenen Phasen sind wichtig, wenn man die Wirkung von Exposition mithilfe von Extinktion erklären will. In Abbildung 2 sind diese Phasen veranschaulicht.

In der ersten Phase der Extinktion wird gelernt, dass der ursprünglich in der Akquisition mit dem US gepaarte CS nun nicht mehr kontingent mit dem US auftritt. Der Patient lernt beispielsweise während der Exposition (z.B. bei Imagination seines Traumas oder beim Erleben körperlicher Symptome während des Zugfahrens), dass das ursprünglich mit diesem Signal assoziierte aversive Ereignis nicht mehr auftritt. Es kommt also nicht zu den ursprünglich erlebten Schmerzen und Verletzungen, die leichten Körpersymptome führen nicht zu einem Panikanfall, der in der Notaufnahme endet, oder die Übelkeit führt nicht zum Erbrechen. Zudem lernt der Patient, dass sich die Intensität seiner Furchtreaktion durch Wiederholung reduziert. So ist etwa nach mehreren Zugfahrten die Furcht schon beim Einsteigen geringer. In dieser

Abb. 2. Extinktionslernen erfolgt in 3 Phasen: In der 1. Phase kommt es zum Erwerb des Extinktionsgedächtnisses (Lernen), weil der CS mehrmals ohne US präsentiert wird. Die ursprünglich gelernte Reaktion nimmt ab. In der 2. Phase wird dieses Extinktionsgedächtnis konsolidiert und im Langzeitgedächtnis repräsentiert. Diese Gedächtnisspur kann dann im günstigen Fall in der 3. Phase abgerufen werden, wenn der CS erneut auftritt. Allerdings kann es im ungünstigen Fall (oder in einem anderen Kontext) auch zu spontaner Erholung, Erneuerung oder Wiederaufleben der Furchtreaktion kommen [modifiziert nach Quirk und Müller, 2008].



ersten Phase kommt es zum Erwerb des sogenannten *Extinktionsgedächtnisses*. In der zweiten Phase wird das Extinktionsgedächtnis durch die Wiederholung dieser Lernerfahrungen in weiteren Situationen *konsolidiert*, die inhibitorischen Assoziationen werden verfestigt. Im Fall der erfolgreichen Langzeitextinktion wird die Furchtreaktion dann auch später in Gegenwart des Hinweisreizes (z.B. bei Auftauchen eines traumaassoziierten Stimulus) durch die inhibitorische Assoziation gehemmt (dritte Phase: Abruf des Extinktionsgedächtnisses). Unter ungünstigen Bedingungen (z.B. in einem deutlich anderen Kontext oder wenn wieder zusätzliche Stressoren aufgetreten sind) kann dieser *Abruf* des Extinktionsgedächtnisses jedoch blockiert werden und die Furchtreaktion lebt wieder auf. Bei jedem Kontextwechsel kann es also zu einem – meist abgeschwächten – Wiederaufleben der Furchtreaktion kommen. Die Durchführung der Exposition in verschiedenen Kontexten (z.B. in Form von Hausaufgaben) ist daher notwendig, um eine Generalisierung der neuen inhibitorischen Assoziation zu erreichen.

Neuronale Schaltkreise der Extinktion

In den letzten Jahren ist es durch neurowissenschaftliche Forschung zunehmend gelungen, diejenigen neuronalen Schaltkreise genauer zu beschreiben, die diesen Extinktionsprozess steuern. Dabei lässt sich das Gedächtnismodell der Extinktion in eindrucksvoller Weise bestätigen. Aus diesen tierexperimentellen Arbeiten ist mithilfe elektrophysiologischer (z.B. Messung lokaler Feldpotenziale in bestimmten Hirnarealen), neurochirurgischer (Läsions- und Stimulationsexperimente) und pharmakologischer (lokale Infusion von Rezeptorstimulierenden und -blockierenden Substanzen) Methoden ein neuronales Modell der Extinktion herausgear-

beitet worden, das die Interaktion zwischen 3 Schlüsselregionen des Gehirns bei der Extinktion nahelegt [Myers et al., 2011]. Eine zentrale Makrostruktur innerhalb dieses Schaltkreises ist die *Amygdala*, eine mandelförmige Struktur des limbischen Systems tief innerhalb des Temporalhirns. Der basolaterale Komplex – die sensorische Eingangsregion der Amygdala – und ein Cluster inhibitorischer GABAerger Interneuronen (intercalated cell masses (ICM)) (GABA = γ -Aminobuttersäure), die die Weiterleitung der Impulse vom basolateralen in den zentralen Kern (der Ausgangsregion, die die Expression der Furchtreaktion steuert) modulieren, spielen beim Erwerb und der Konsolidierung der Extinktion eine zentrale Rolle. Herry et al. [2008] konnten in Tierexperimenten durch elektrophysiologische Ableitungen innerhalb der Amygdala nachweisen, dass während der Extinktion eine Gruppe von Zellen im basolateralen Kern der Amygdala (die Autoren nannten diesen Zellverband «Furchtneuronen») nicht weiter feuerte, während eine andere Gruppe von benachbarten Neuronen im basolateralen Kern stärker zu feuern begann (die sogenannten «Extinktionsneuronen»), wenn der CS (nun ohne US) präsentiert wurde. Erst nach diesem Umschalten der Aktivierung von den Furcht- auf die Extinktionsneuronen kam es zu einer Reduktion der Furchtreaktion.

Die zweite wichtige Struktur in diesem Schaltkreis ist der mediale präfrontale Kortex (mPFC). Frühe Arbeiten von LeDoux und Mitarbeitern [Morgan et al., 1993] mit Nagern haben gezeigt, dass Läsionen des ventralen Teils des mPFC vor dem Extinktionstraining die Extinktion der konditionierten Furcht verhindert. Neuere tierexperimentelle Arbeiten [vgl. Milad und Quirk, 2012] zeigen, dass im mPFC zwei funktionell abgrenzbare Subregionen – die prälimbische und die infralimbische Region – unterschieden werden müssen. Die für die Extinktion relevante Region ist die ventraler gelegene infralimbische Region des mPFC (ILmPFC; Abb. 3). Eine Stimulation dieser Region reduziert bei Tieren die Furchtex-

pression auf den CS, während Läsionen in dieser Region die Extinktion beeinträchtigen. Einzelzellableitungen zeigen eine negative Korrelation zwischen der Feuerungsrate der Neuronen in dieser Region auf den CS und der beobachteten Furchtexpression (Bewegungsstarre) vor allem während des Abrufs des Extinktionsgedächtnisses nach 24 h. Zudem konnte durch anatomische »Tracing«-Studien nachgewiesen werden, dass der infralimbische Kortex Projektionen zu den GABAergen Extinktionsneuronen im basolateralen Kern der Amygdala sowie zu den inhibitorischen Interneuronen (ICM) sendet und somit einen hemmenden Einfluss auf die Expression der Furcht ausübt [Vertes, 2004].

Das funktionale Homolog der infralimbischen Region im menschlichen Gehirn ist der ventromediale präfrontale Kortex (vmPFC). Phelps et al. [2004] fanden erstmals beim Menschen eine verstärkte Aktivierung im vmPFC während des Abrufs des Extinktionsgedächtnisses, ein Befund der von Kalisch et al. [2006] bestätigt wurde. Milad et al. [2007] fanden eine Deaktivierung des

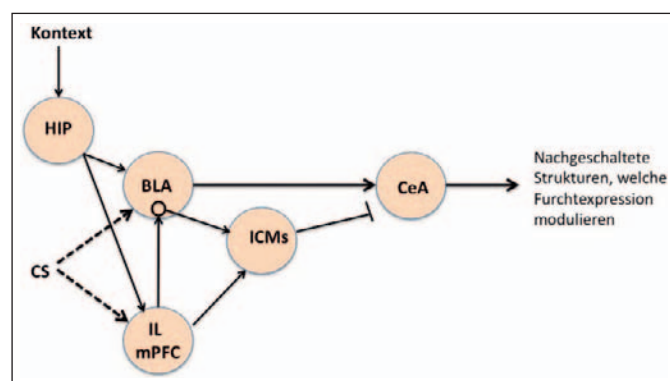


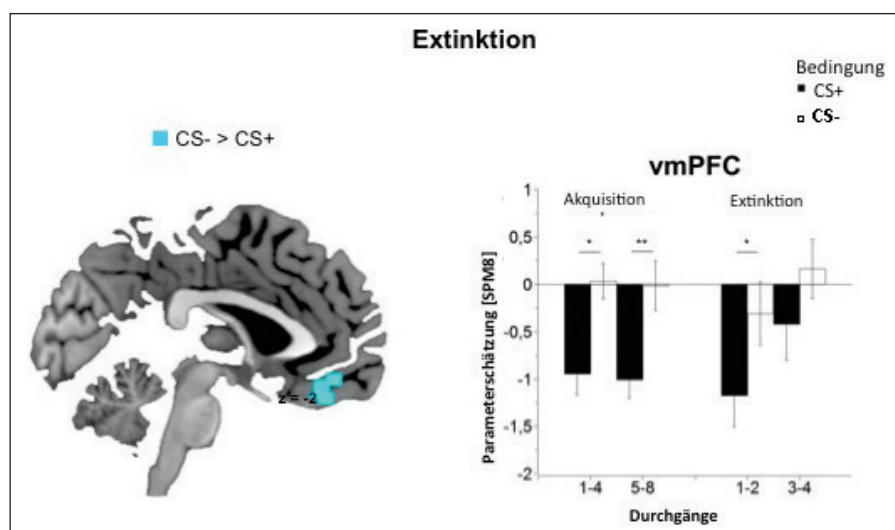
Abb. 3. Neuronale Schaltkreise der Extinktion: Der konditionierte furchtauslösende Reiz (CS) aktiviert sowohl den basolateralen Kern der Amygdala (BLA) als auch den infralimbischen medialen präfrontalen Kortex (ILmPFC). Der Kontext, in dem der CS auftritt, wird über den Hippocampus (HIP) vermittelt. Im Falle des Extinktionskontextes aktivieren die Extinktionsneuronen im BLA und die Neuronen im ILmPFC die inhibitorischen Interneuronen (IM), die eine inhibitorische Verbindung zum zentralen Kern der Amygdala (CeA) aufweisen und somit die Expression der konditionierten Furchtreaktion hemmen.

vmPFC während der Konditionierung, die sich zu einer stärkeren Aktivierung gegen Ende des Extinktionstrainings veränderte. Bei Abruf des Extinktionsgedächtnisses nach 24 h kam es während der Präsentation des CS dann zu einer stärkeren Aktivierung des vmPFC. Neuere Befunde aus unserem eigenen Labor spezifizieren die Funktion des vmPFC noch etwas genauer [Lindner et al., 2015]. In dieser Studie wurde ein sogenanntes differenzielles Konditionierungsexperiment durchgeführt, bei dem einer von zwei konditionierten Reizen während der Akquisition mit einem unangenehmen Schmerzreiz assoziiert war (ein solcher Reiz wird als CS+ bezeichnet), der andere Stimulus wurde in der Akquisition nie mit dem US gekoppelt (ein solcher Reiz wird als CS- bezeichnet). Dieser CS- fungiert als Sicherheitssignal in einem potenziell gefährlichen Kontext, denn in seiner Gegenwart tritt der aversive US nie auf. Abbildung 4 zeigt die Aktivierung im vmPFC während der Präsentation des CS+ und des CS- (Sicherheitssignal) während der Akquisition und der unmittelbar nachfolgenden Extinktion.

Während der Akquisition der Furchtreaktion auf den CS+ kommt es zu einer Deaktivierung des hemmenden Einflusses aus dem vmPFC auf die subkortikalen Schaltkreise der Amygdala. Die Furchtreaktion wird ausgelöst. Gegen Ende der Extinktion nimmt diese Deaktivierung des vmPFC bei Präsentation des CS+ wieder ab und es besteht kein Unterschied mehr zwischen CS+ und CS-; beide Reize sind nun wieder neutral, da sie nicht mehr mit dem Auftreten des US assoziiert sind.

Die dritte zentrale Struktur des neuronalen Extinktionsnetzwerkes ist der Hippocampus (die Form der Faltung dieses subkortikalen Teils des Gehirns am medialen Rand des Temporallappens erinnert im Querschnitt an ein Seepferdchen). Der Hippocampus hat eine wichtige Funktion bei der Vermittlung des Kontextes, in dem die Extinktion stattfindet [Bouton et al., 2006; Ji und Maren, 2010; Milad und Quirk, 2012]. Der ventrale Teil des Hippocampus projiziert direkt zur infralimbischen Region des präfrontalen Kortex sowie zum basolateralen Kern der Amygdala (Abb. 3). Wie oben beschrieben müssen zum Abruf des Extinktionsgedächtnisses die inhibitorischen Netzwerke des vmPFC aktiviert werden. Dieser Abrufprozess wird durch den Hippocampus moduliert. Wird der

Abb. 4. (Links) Stärkere Deaktivierung des ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC) während der Präsentation des konditionierten Gefahrensignals (CS+) im Vergleich zur Präsentation des konditionierten Sicherheitssignals (CS-) während der Akquisition. Der hemmende Einfluss des vmPFC wird deaktiviert. (Rechts) In der späten Phase der Extinktion verschwindet diese präfrontale Deaktivierung bei Präsentation des CS+ [Lindner et al., 2015].



Hippocampus vor dem Extinktionstraining pharmakologisch deaktiviert, wird der Abruf des Extinktionsgedächtnisses am nächsten Tag deutlich erschwert [Corcoran et al., 2005]. Dies erklärt auch, warum es beim Abruf des Extinktionsgedächtnisses in einem anderen Kontext zu einer Erneuerung der Furchtreaktion kommt, da die Information über den Kontext, in dem die Extinktion ursprünglich stattgefunden hat, über den Hippocampus an den präfrontalen Kortex vermittelt wird.

Neurotransmitter und die pharmakologische Unterstützung der Extinktion

Die Aminosäure Glutamat ist der im Gehirn am häufigsten vorkommende exzitatorische Neurotransmitter. Glutamat bindet an der postsynaptischen Membran an N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren und entfaltet so seine erregende Wirkung. Eine Blockade dieser NMDA-Rezeptoren durch eine systemische Gabe von NMDA-Rezeptorantagonisten vor dem Extinktionstraining führt zur einer dosisabhängigen Einschränkung der Extinktion. Systemische Gaben dieser Antagonisten nach dem Extinktionstraining führen ebenfalls zu einer Beeinträchtigung des Abrufs des Extinktionsgedächtnisses reguliert [vgl. Übersicht bei Myers et al., 2011]. Auch die lokale Infusion eines GABA-Agonisten (Muscimol, der Wirkstoff des Fliegenpilzes) in den basolateralen Komplex der Amygdala führt zu einer Beeinträchtigung der Konsolidierung der Extinktion. Deshalb macht es auch keinen Sinn, eine Expositionstherapie bei gleichzeitiger Gabe von Benzodiazepinen durchzuführen. Benzodiazepine entfalten ihre beruhigende Wirkung nämlich über die Bindung an die GABA-Rezeptoren. Das in der Exposition Gelernte wird dann nicht behalten.

Demgegenüber beschleunigt die systemische Gabe eines partiellen NMDA-Agonisten, D-Cycloserin (DCS), die Extinktion [Lee et al., 2006; Walker et al., 2002]. DCS wurde ursprünglich als Antibiotikum in der Tuberkulosetherapie eingesetzt und aktiviert die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors. Die Verbesserung der Extinktion tritt auch dann auf, wenn DCS erst 60 min nach dem Extinktionstraining verabreicht wird, ein Beleg dafür, dass DCS vor allem die Konsolidierung der Extinktion begünstigt [Davis et al., 2006]. Wenn es also zutrifft, dass die Wirkung der Expositionstherapie vornehmlich durch das Lernprinzip der Extinktion erklärt werden kann, dann müsste die Unterstützung dieses Lernprozesses durch DCS hilfreich sein. Inzwischen liegen dazu erste ermutigende Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien vor. In der ersten Studie von Ressler et al. [2004] wurden 27 Patienten mit Höhenphobie mithilfe einer Reizkonfrontationstherapie in einer virtuellen Realität behandelt. Unmittelbar vor der Konfrontation mit Höhenreizen in der virtuellen Realität bekamen 18 Patienten jeweils 50 bzw. 500 mg DCS. Die mit DCS behandelten Patienten zeigten deutlich besseres Extinktionslernen, d.h. die Furcht nahm in der virtuellen Realität deutlich stärker ab (vor allem bei größeren Höhen im virtuellen Glasaufzug) als in der Pla-

cebogruppe. Außerdem hatten die mit DCS behandelten Patienten auch nach 3 Monaten deutlich weniger Furcht in der virtuellen Realität und führten ebenfalls häufiger und länger Selbstexpositionen durch. Hofmann et al. [2006] testeten den Effekt von DCS in einer randomisierten Doppelblindstudie bei der Behandlung von 27 Patienten mit sozialer Phobie. Nach einer Einführungssitzung bekamen 12 Patienten unmittelbar vor jeder von 4 Expositionsübungen jeweils 50 mg DCS, 15 Patienten bekamen ein Placebo. Hier musste eine Rede vor einem Publikum gehalten werden, wobei die Schwierigkeit der öffentlichen Rede mit jeder Expositionssitzung zunahm. Die mit DCS behandelten Patienten zeigten eine deutlich stärkere Reduktion der sozialen Angst (gemessen mithilfe mehrerer Fragebögen zur Erfassung sozialer Phobie) im Vergleich zur Placebogruppe, wobei dieser Gruppenunterschied besonders deutlich in der 1-Monats-Katamnese zu beobachten war (hier waren auch die Effektstärken von DCS mit $d = 1,43$ am höchsten) und sogar größer war als der Effekt unmittelbar am Ende der Behandlung – ein Befund, der erneut zeigt, dass insbesondere die Konsolidierung des Extinktionsgedächtnisses durch DCS verbessert wird. Diese Ergebnisse wurden in einer Studie von Guastella et al. [2008] mit einer größeren Stichprobe von Patienten mit sozialer Phobie repliziert, wobei eine stärkere Reduktion der Symptome in der mit DCS behandelten Gruppe nicht nur in den Selbstberichtsdaten, sondern auch im klinischen Urteil auftrat. Der unterstützende Effekt von DCS bei der Expositionstherapie wurde auch bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie nachgewiesen [Otto et al., 2010]. In dieser Studie mit 28 Patienten mit Panikstörung (mit und ohne Agoraphobie) wurde vor jeder von 4 Sitzungen, in denen Übungen zur interozeptiven Exposition (z.B. Hyperventilationsübung) durchgeführt wurden, 50 mg DCS oder Placebo gegeben. Auch in dieser Studie profitierten die mit DCS behandelten Patienten stärker von der Expositionstherapie sowohl hinsichtlich der selbst eingeschätzten Symptome als auch hinsichtlich des globalen klinischen Eindrucks: Bei 77% der mit DCS behandelten Patienten kam es zu einer deutlichen Verbesserung, bei der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe zeigten sich nur bei 33% derartige Verbesserungen. Erste positive Effekte von DCS als Unterstützung der Exposition wurden auch bei Kindern und Jugendlichen nachgewiesen [Mohr und Schneider, 2015].

Zwar sind diese klinischen Daten ausgesprochen ermutigend [vgl. Singewald et al., 2015], allerdings gibt es auch einige Befunde, die vor zu früher Euphorie warnen. Versuche, die Expositionstherapie von Patienten mit Zwangsstörungen durch die Gabe von DCS zu verbessern, haben sehr gemischte Ergebnisse erbracht. Zwar berichten 2 Studien von einem positiven Effekt bei der Expositionstherapie von Patienten mit Zwangsstörungen [Kushner et al., 2007; Wilhelm et al., 2008], jedoch konnte in einer weiteren Studie kein wirksamer Effekt von DCS gefunden werden [Storch et al., 2007]. Zudem war der DCS-Effekt in der Studie von Wilhelm et al. [2008] in der Mitte der Behandlung stärker als gegen Ende. Allerdings wurde in diesen Studien DCS mehrfach verabreicht, da mehrere Expositionssitzungen durchgeführt wurden. Tierbefunde zeigen jedoch, dass die Gabe einer einzigen Dosis DCS effektiver ist als die wiederholte Behandlung, wahrscheinlich weil die wieder-

holte Applikation von DCS die Wirkung auf die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors verhindert. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Konsolidierung des Extinktionsgedächtnisses durch die Gabe von DCS unterstützt werden kann.

Implikationen für die Praxis: Optimierung von Extinktion in der Expositionstherapie

Aus der oben dargestellten theoretischen Perspektive beinhaltet Extinktion nicht einfach das Auslöschen exzitatorischer Stimulus-Stimulus- oder Stimulus-Response-Assoziationen. Vielmehr geht es bei der Extinktion um die Veränderung emotionaler Gedächtnisprozesse auf mehreren Ebenen. Aus informationstheoretischer Sicht sind emotionale Episoden (wie beispielsweise Furcht) in Form von Netzwerken gespeichert, in denen mehrere Arten von Information kodiert und miteinander verbunden sind. Nach der Bio-Informationstheorie [Lang, 1979, 1994] sind in diesen Netzwerken vor allem 3 Merkmale von Informationen gespeichert: 1) perzeptive Merkmale des Stimulus selbst (z.B. das Bild von den haarigen Beinen einer Spinne oder der taktile Kontakt von Spinnenbeinen auf der Haut), 2) automatisierte Reaktionsmerkmale (z.B. attentive Bewegungsstarre mit den entsprechenden physiologischen Veränderungen) sowie 3) konzeptuelle, semantische Elemente und Erwartungen (z.B. «Spinnen sind so schnell, die krabbeln unter meine Kleidung und dann kann ich nichts mehr machen»). Stimulus- und Reaktionselemente sind dabei häufig über exzitatorische Assoziationen in subkortikalen Regionen gespeichert. Deshalb können spezifische Hinweisreize eine ganze Kaskade defensiver Verhaltensweisen automatisiert in Gang setzen. Der Organismus ist nicht in der Lage, die Furchtreaktion einfach willentlich abzustellen, selbst dann nicht, wenn sie ihm peinlich ist (wie im Falle von sozialen Ängsten). In der Exposition wird dieses Furchtgedächtnis durch sensorische und perzeptuelle Merkmale der Situation («Der Bus ist vollbesetzt, die Scheiben sind schon beschlagen, die Luft ist zum Schneiden»), aber auch durch die entsprechenden, damit assoziierten Reaktionselemente («Ich spüre Luftnot, meine Hände werden ganz schwitzig, mir wird schwindlig») aktiviert. Gleichzeitig werden auch die semantischen konzeptuellen Elemente des Netzwerks aktiviert («Ich werde jetzt gleich in Ohnmacht fallen und einen Herzstillstand erleiden»). Diese kognitiven Elemente oder Erwartungen über das regelhafte Auftreten bestimmter aversiver Ereignisse bezeichnet man als propositionales oder Kontingenzlernen [Lovibond und Shanks, 2002]. Für dieses Kontingenzlernen spielen der Hippocampus und präfrontale kortikale Areale eine ganz wichtige Rolle.

Während der Exposition werden durch Extinktion diese emotionalen Furchtnetze verändert, und zwar in dem Maße, wie der Mensch Erfahrungen macht, die mit diesem Netzwerk inkompatibel sind. Auf der kognitiven Ebene der semantischen Repräsentationen werden Erwartungen verändert. Dies geschieht dadurch, dass der Therapeut Kontingenzerwartungen explizit erfragt und diese Erwartungen dann durch die gemachte Erfahrung verletzt werden. Die gefürchtete Konsequenz, der US, tritt nicht auf. Nach

Rescorla und Wagner [1972] beruht die Veränderung von CS-US-Assoziationen auf dem Vorhersagefehler, d.h. der Diskrepanz zwischen der vorhergesagten und der tatsächlichen Konsequenz. Beim Extinktionstraining wird dieser Vorhersagefehler negativ: Das tatsächliche Ergebnis fällt geringer aus als das erwartete Ergebnis (z.B. «Ich falle nicht in Ohnmacht, obwohl der Bus voll und die Luft stickig ist»). Es ist daher in der Exposition wichtig, dem Patienten diese erwartungsinkongruenten Erfahrungen immer wieder bewusst zu machen. Dies kann durch ein regelmäßiges Abfragen des aktuellen Erlebens und der aktuellen Befürchtungen erfolgen.

Zusammenfassend kann also die Beachtung folgender Grundprinzipien der Extinktion zum Erfolg einer Expositionsbehandlung beitragen:

- Durch die Exposition mit dem gefürchteten Reiz und das Ausbleiben der erwarteten negativen Konsequenzen bildet sich eine neue Gedächtnisstruktur aus – das Extinktionsgedächtnis.
- Durch die Wiederholung der Exposition in verschiedenen Situationen verfestigt sich diese neue Gedächtnisstruktur durch den Prozess der Konsolidierung.
- Das Extinktionsgedächtnis ist kontextgebunden. Zur Generalisierung der neuen Lernerfahrung ist daher das Üben in verschiedenen Kontexten (z.B. in Form von Hausaufgaben) wichtig.
- GABAerg wirkende Substanzen führen zu einer Beeinträchtigung der Konsolidierung des Extinktionsgedächtnisses. Deshalb macht die Expositionsbehandlung bei gleichzeitiger Gabe von Benzodiazepinen wenig Sinn.
- Zu den Stimulus-Assoziationen gehören auch Erwartungen über die Kontingenz zwischen Reiz und aversiver Konsequenz. Diese Erwartungen sollten vor der Exposition explizit erfragt werden.
- Zur Unterstützung der Extinktion ist es wichtig, dem Patienten die Diskrepanz zwischen seinen Erwartungen und den tatsächlich aufgetretenen aversiven Ereignissen in der Exposition immer wieder bewusst zu machen.

In der folgenden Falldarstellung soll nun exemplarisch erläutert werden, wie diese Grundprinzipien des Extinktionslernens in die Praxis der Expositionsbehandlung umgesetzt werden können.

Optimierung von Extinktionslernen bei der Exposition: Eine Kasuistik

Beschwerden, Zeitpunkt und Anlass der Symptombildung

Die 23-jährige Patientin berichtet von intensiver Furcht vor dem eigenen Erbrechen bzw. davor, anderen Menschen dabei zusehen zu müssen. Sie hätte sich immer schon davor geekelt, wenn jemand sich übergeben musste, und diese Situation wenn möglich immer vermieden. Bei einem Familienurlaub vor 6 Jahren hätte sie allerdings keine Möglichkeit zur Vermeidung gehabt, da sie mit ihrer Mutter in einem Hotelzimmer übernachtet habe und die Mutter sich hätte übergeben müssen. Sie hätte sich sehr stark geekelt, sich unter der Decke versteckt und geweint. Für den Rest des Urlaubs hätte sie weder ihre Mutter ansehen noch mit ihr reden

Kasten 1.

Verhaltensanalyse

Situation	<i>Extern:</i> Die Patientin fährt (als Fahrerin) mit unbekannten Mitfahrern von Berlin nach Greifswald (potenziell bedrohlicher Kontext). Einer ihrer Mitfahrer erzählt, er habe am vorherigen Abend viel getrunken (erster diskriminativer Hinweisreiz (SD1)). Sie riecht die Alkoholfahne (CS). <i>Intern:</i> Sie bemerkt ein Druckgefühl im Bauch (SD2).
Organismus	Lebensgeschichtlich bedingte Angst vor dem Verlust von Sicherheit und Kontrolle, erhöhte Ekelsensitivität und ausgeprägte Erwartungsangst bei Anzeichen von Übelkeit.
Reaktion	Vor dem Hintergrund beider diskriminativer Reize (Kontext) löst der konditionierte Reiz (CS) eine konditionierte Reaktion (CR) aus, die sich auf der physiologischen Ebene durch eine sympathikotone Aktivierung mit Herzklopfen, Schwitzen und Hitzewallungen (CR1) und auf der emotionalen Ebene durch eine ausgeprägte Ekelempfindung mit Würgegefühl (CR2) äußert. Diese konditionierten Reaktionen führen bei der Patientin auf der emotionalen Ebene zu Gefühlen von Hilflosigkeit und Angst vor einer Zunahme der Übelkeitsanzeichen. Auf der kognitiven Ebene werden assoziierte Erwartungen wie «Oh Gott, mein Bauch zittert, ich muss mich bestimmt gleich übergeben» induziert. <i>Diese Erwartungen lösen Kontroll- und Sicherheitsverhalten aus, mit dem das befürchtete Erbrechen vermieden werden soll:</i> Die Patientin trinkt Ingwertee, lenkt sich durch Gespräche mit den Mitfahrern ab und konzentriert sich auf die Verkehrsschilder, um sich die abnehmende Entfernung zum Zielort zu vergegenwärtigen. Diese Kontroll- und Sicherheitsverhaltensweisen werden kurzfristig positiv und negativ verstärkt, verhindern aber langfristig neue Lernerfahrungen und tragen daher zur Aufrechterhaltung der Symptomatik bei.
Konsequenz	<i>Kurzfristig:</i> Die physiologische Erregung, die Übelkeit und die Angst nehmen ab (negative Verstärkung: C-/), die Patientin erlebt durch das Sicherheitsverhalten Gefühle von Erleichterung und Kontrolle (positive Verstärkung: C+), da sich dadurch die subjektiv wahrgenommene Wahrscheinlichkeit des Erbrechens reduziert. <i>Langfristig:</i> Die Angst vor dem Auftreten von Übelkeit und einem damit assoziierten Erbrechen bleibt bestehen (C-).

können und hätte mehrfach von dem Ereignis geträumt. Vor einem dreiviertel Jahr hätten sich diese Ängste plötzlich verschlimmert und dann immer weiter «ausgebreitet». Der Beginn der Examensvorbereitung stand unmittelbar bevor und sie sei im Begriff gewesen, sich gegen die spätere Ausübung des Juristenberufes zu entscheiden. In dieser Phase hätte sie Probleme beim Autofahren bekommen und vermeide es seitdem, als Beifahrerin zu fahren, öffentliche Verkehrsmittel zu benutzen, Hosen mit hohem Bund zu tragen und große Portionen Essen zu sich zu nehmen. Um sich nicht mit einem Magen-Darm-Virus anzustecken, fasse sie keine Türklinken an, wasche sich die Hände, nachdem sie jemandem die Hand gegeben habe, usw. Wenn ihr stark übel sei, leide sie unter intensiven Angstsymptomen wie Herzrasen, Zittern, Schwitzen, Schwindel und massiven Kontrollverlustgefühlen. In seltenen Fällen nehme sie dann auch Antiemetika ein (z.B. Metoclopramid (MPC), Iberogast oder Vomacur), um der Übelkeit entgegenzuwirken. Die Patientin ist sich darüber im Klaren, dass ihre Angst übertrieben ist, sie habe aber das Gefühl, «das Monster würde immer größer». Die Patientin begibt sich vor allem mit dem Ziel in Behandlung, ihre frühere Mobilität wiederzuerlangen, um wieder ein normales Leben zu führen.

Problemrelevante Angaben zur Vorgeschichte

Die Patientin sei ohne Geschwister ab ihrem 7. Lebensmonat in einer ländlichen Umgebung in Deutschland aufgewachsen. Bis dahin hätte die Familie ein halbes Jahr bei ihrem Vater (57 Jahre, promovierter Agrartechniker) in Ghana gelebt. Ihre Mutter (47 Jahre, Lehrerin) sei mit ihr nach Deutschland zurückgekehrt, ihr Vater sei 1 Jahr später gefolgt. Sie habe zu ihrem Vater ein sehr inniges Verhältnis gehabt, da er zuhause war, während ihre Mutter

gearbeitet habe. Nach 2 Jahren sei er dann nach Ghana zurückgegangen, was für die Patientin «sehr schwierig» gewesen sei. Als ihr Vater wieder nach Deutschland zurückkehrte (die Patientin war inzwischen 5 Jahre alt), hätte sie ihn nie mehr wirklich akzeptieren können, sie sei sehr auf die Mutter fixiert gewesen. Im Alter von 15 Jahren habe der Vater die Familie endgültig verlassen, was sie zu diesem Zeitpunkt «nicht mehr gestört» habe. Bis kurz vor ihrer Einschulung sei sie häufig wegen ihrer chronischen Bronchitis mit ihrer Mutter, aber auch allein zur Kur gewesen. Die Erfahrungen während dieser Zeit hätte sie als aversiv und wenig kontrollierbar empfunden («Man wusste nicht, was mit einem gemacht wurde»). Aufgrund dieser Erkrankung sei sie in einen «Behindertenkindergarten» gekommen. Sie habe ab ihrem 6. Lebensjahr intensiv Leichtathletik betrieben und war in der Leistungsklasse eines Sportgymnasiums. Aufgrund häufiger Verletzungen habe sie dann gewechselt und ihr Abitur an einem Wirtschaftsgymnasium abgelegt. Während der gesamten Schulzeit seien gute Leistungen (gute Noten, sportliche Leistungen) immer sehr wichtig und selbstverständlich gewesen. Derzeit befinde sich die Patientin mitten in ihrer Examensprüfung des Studiums der Rechtswissenschaften, das sie vermutlich im Frühjahr nächsten Jahres abschließen werde. Danach plane sie den Beginn eines Studiums der Ernährungswissenschaften. Sie pendle derzeit zwischen ihrer Familie und ihrem Partner (60 km Entfernung), mit dem sie seit Juni dieses Jahres liiert sei.

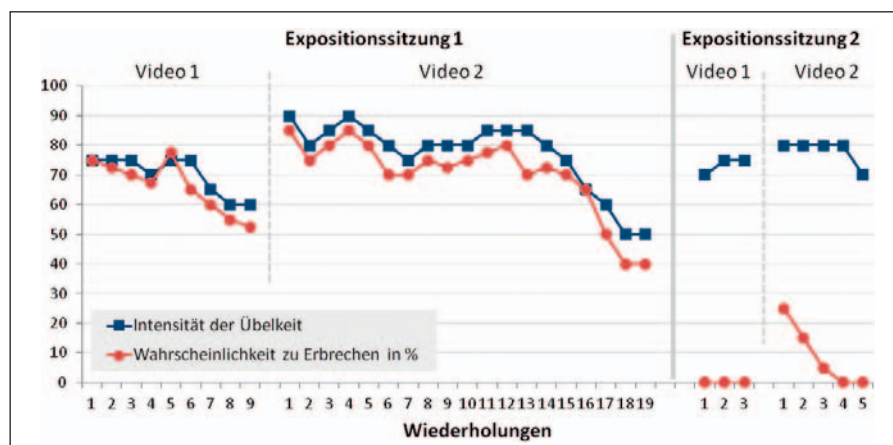
Verhaltensanalyse

Die Verhaltensanalyse ist in Kasten 1 dargestellt.

Diagnose

F40.2 Spezifische Phobie (Emetophobie).

Abb. 5. Verlauf der wahrgenommenen Übelkeitssymptome auf einer Skala von 0 bis 100 sowie der Wahrscheinlichkeit zu erbrechen (in Prozent) bei wiederholter Präsentation von 2 Videosequenzen bei der Expositionsbildung einer Emetophobikerin. Dargestellt sind die Einstufungen in Expositionssitzung 1 und 2. Während in Expositionssitzung 1 Übelkeitssymptome und Wahrscheinlichkeitseinschätzungen eng gekoppelt waren, kam es in Sitzung 2 zu einer deutlichen Reduktion dieser Erwartung zu erbrechen, trotz starker Übelkeitssymptome. Das Extinktionsgedächtnis aus Sitzung 1 konnte erfolgreich abgerufen werden.



Behandlung

Nach der diagnostischen Eingangsphase wurde der Patientin zunächst die Diagnose zurückgemeldet und Fragen hierzu beantwortet. Anschließend erfolgte die gemeinsame Erarbeitung des individuellen Störungsmodells und grundlegender Lebensregeln (vor allem «Ich muss über alles die Kontrolle behalten»). Besondere Bedeutung wurde auf das Sicherheits- und Vermeidungsverhalten gelegt, das die Symptomatik aufrechterhält. Die Vor- und Nachteile dieses Verhaltens wurden im Rahmen eines 4-Felder-Schemas (kurzfristige Vor- und Nachteile vs. langfristige Vor- und Nachteile) hinsichtlich ihrer motivationalen Bedeutsamkeit geprüft. Daraus wurde das Rational des Veränderungsmodells und das Vorgehen in der Expositionstherapie abgeleitet. Nachdem sich die Patientin nach 2-wöchiger Bedenkzeit und der Beschäftigung mit den Vor- und Nachteilen ihrer Kontroll-/Sicherheitsstrategien für das vorgeschlagene Vorgehen entschieden hatte, wurde die erste Expositionssitzung durchgeführt. In dieser ersten Expositionssitzung sollte das Extinktionslernen optimiert werden. Die Patientin sollte lernen, dass ihre zentrale Befürchtung («Ich werde erbrechen») trotz intensiv erlebter Übelkeitssymptome nicht eintritt. Die Übelkeitssymptome wurden durch kurze Videosequenzen ausgelöst, in denen sich Menschen in unterschiedlichsten Situationen und mit verschiedener Intensität übergaben. Neben den visuellen und akustischen Reizen dieser Sequenzen wurde die Patientin aufgefordert, regelmäßig an einer geöffneten Bierflasche zu riechen, um die Ekelreaktion auch olfaktorisch auszulösen. Zudem trug die Patientin während der Exposition einen engsitzenden BH sowie eine Hose mit hohem Bund und zusätzlich einen Gürtel. Sie aß beim Betrachten der Videos ab und zu sättigende Lebensmittel (gekochte Kartoffeln), um ein Völle- und Engegefühl in der Bauchregion zu erzeugen. Im ersten Schritt wurden die beiden Videosequenzen ausgewählt, die bei der Patientin die stärksten Übelkeitsempfindungen auslösten (das gesamte Videomaterial kann vom Autor angefordert werden). Diese Sequenzen wurden dann mehrfach wiederholt. Bei jeder Darbietung sollte die Patientin die Intensität ihrer Übelkeitssymptome auf einer Skala von 0 bis 100 einstufen. Zur Optimierung des Extinktionslernens und zur Bewusstmachung des Vorhersagefehlers sollte vor jedem Wiederholungsdurchgang die Wahrscheinlichkeit eingestuft werden, mit der die

Patientin erwartete erbrechen zu müssen (0–100%). Die linke Seite von Abbildung 5 zeigt den Verlauf der eingestuften Intensität der Übelkeitssymptome und den Verlauf der Wahrscheinlichkeitseinstufungen zu erbrechen (in Prozent) in der ersten Expositionssitzung.

Video 1 wurde 10-mal wiederholt, Video 2 20-mal. Bei Video 1 kam es nach 10 Wiederholungen zu einer Reduktion der Intensität der wahrgenommenen Übelkeitssymptome von 75 auf 60. Bei Video 2 nahm die Intensität der wahrgenommenen Übelkeit erst ab Durchgang 13 ab und reduzierte sich am Ende von 90 auf 50. Die Wahrscheinlichkeitseinstufungen des Erbrechens (Kontingenzerwartungen) verringerten sich parallel zur Intensität der wahrgenommenen Übelkeit. Bei Video 1 reduzierten sich die Wahrscheinlichkeitseinschätzungen von 75 auf 52% und bei Video 2 von 85 auf 40%. Tatsächlich hat die Patientin während der gesamten Exposition trotz intensiver Ekelreaktionen und starken Übelkeitssymptomen und trotz fehlendem Sicherheitsverhalten nicht 1-mal erbrochen. Dies wurde am Ende der Expositionssitzung nochmals intensiv mit der Patientin besprochen, um das gerade entstehende Extinktionsgedächtnis (die befürchtete Konsequenz tritt trotz intensiver Übelkeit NICHT auf) zu konsolidieren.

Dennoch blieb die Patientin relativ skeptisch, begann aber in den folgenden Wochen, in denen aufgrund ihrer anstehenden Examenprüfungen eine «Therapiepause» eingelegt wurde, schon ihr Vermeidungs- und Sicherheitsverhalten zu reduzieren (kein Weggucken bei «Brechszenen» im Fernsehen, Normalisierung des Essverhaltens, als Beifahrerin mitfahren, Restaurantbesuche). Nach der «Therapiepause» erklärte die Patientin sich bereit, die Expositionssitzungen nochmals zu wiederholen. Ziel dieser Übungen war es, das Extinktionsgedächtnis nochmals zu verfestigen. Die rechte Seite von Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse dieser zweiten Expositionssitzung, in der die gleichen Videosequenzen erneut dargeboten wurden, nun aber nur noch 3- bzw. 5-mal hintereinander, da das Lernziel erreicht war. Bei Video 1 erlebte die Patientin erneut starke Übelkeitssymptome (vergleichbar zu Sitzung 1), allerdings stufte sie die Wahrscheinlichkeit zu erbrechen mit 0% ein. Dies änderte sich auch nach 3 Wiederholungen nicht. Bei Video 2 wurde zur Auslösung von Übelkeitssymptomen zusätzlich eine Mullwindel, die nach Erbrochenem roch, eingesetzt. Die Patientin berichtete intensive

Übelkeitssymptome. Hier wurde zu Beginn die Wahrscheinlichkeit zu erbrechen mit 25% angegeben. Nach 3 Wiederholungen reduzierten sich diese Erwartungen auf 0% bei gleichbleibender Übelkeit. Die Patientin war also in der Lage, ihr Extinktionsgedächtnis erfolgreich abzurufen. Zur Generalisierung der neuen Lernerfahrung wurden weitere Expositionen in anderen Kontexten mit therapeutischer Begleitung (z.B. während einer gemeinsamen Busfahrt an einer offenen Flasche Bier riechen) und in Form von Hausaufgaben (z.B. Videos alleine anschauen) durchgeführt.

Im Anschluss erfolgte eine ausführliche Rückfallprophylaxe, in der die gemachten Lernerfahrungen nochmals konkret besprochen wurden. Die Patientin verfasste noch einen «Brief an sich selbst», in dem sie den Therapieverlauf und ihre Erfolge nochmals aus ihrer Sicht reflektierte. Im Rahmen der Abschlussdiagnostik gab die Patientin an, dass sie sich im Vergleich zu Therapiebeginn viel besser fühle und durch die Symptomatik nicht mehr belastet sei. Mit dem Therapieergebnis sei sie voll und ganz zufrieden. Der

Wert der Brief Symptom Inventory (BSI)-Skala «Phobische Angst» fiel von einem deutlich erhöhten Wert vor der Therapie ($BSI_{prä} = 79$) auf einen unterdurchschnittlichen Wert ($BSI_{post} = 44$) nach der Behandlung.

Dank

Die hier berichtete Forschung wird unterstützt durch Fördermittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ha 1593/15–1, Ha 1593/18–1, We 2762/5–1) sowie durch Mittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF; 01GV0615, 01EE1402D).

Disclosure Statement

Die Autoren erklären hiermit, dass keinerlei Interessenkonflikte in Bezug auf das Manuskript vorliegen.

Literatur

- Bouton ME: Conditioning, remembering, and forgetting. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 1994;20:219–231.
- Bouton ME, García-Gutiérrez A, Zilski J, Moody EW: Extinction in multiple contexts does not necessarily make extinction less vulnerable to relapse. *Behav Res Ther* 2006;44:983–994.
- Bouton ME, King DA: Contextual control of the extinction of conditioned fear: tests for the associative value of the context. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 1983;9: 248–265.
- Choy Y, Fyer AJ, Lipsitz JD: Treatment of specific phobia in adults. *Clin Psychol Rev* 2007;27:266–286.
- Corcoran KA, Desmond TJ, Frey KA, Maren S: Hippocampal inactivation disrupts the acquisition and contextual encoding of fear extinction. *J Neurosci* 2005;25:8978–8987.
- Craske MG: Optimizing exposure therapy for anxiety disorders: an inhibitory learning and inhibitory regulation approach. *Verhaltenstherapie* 2015;25:134–143.
- Craske MG, Kircanski K, Zelikowsky M, Mystkowski J, Chowdhury N, Baker A: Optimizing inhibitory learning during exposure therapy. *Behav Res Ther* 2008;46: 5–27.
- Craske MG, Mystkowski JL: Exposure therapy and extinction: clinical studies; in Craske MG, Hermans D, Vansteenwegen D (eds): *Fear and Learning: Basic Science to Clinical Application*. Washington DC, APA Books, 2006, pp 217–233.
- Craske MG, Treanor M, Conway CC, Zbozinek T, Vervliet B: Maximizing exposure therapy: an inhibitory learning approach. *Behav Res Ther* 2014;58:10–23.
- Davis M, Ressler K, Rothbaum BO, Richardson R: Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work. *Biol Psychiatry* 2006;60:369–375.
- Grey SJ, Rachman S, Sartory G: Return of fear: the role of inhibition. *Behav Res Ther* 1981;19:135–143.
- Guastella AJ, Richardson R, Lovibond PF, Rapee RM, Gaston JE, Mitchell P, et al: A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:544–549.
- Hamm AO: *Furcht und Phobien*. Göttingen, Hogrefe, 1997.
- Hamm AO: Specific phobias: assessment and treatment; in Emmelkamp PMG, Ehrling T (eds): *The Wiley Handbook of Anxiety Disorders*, vol II. Chichester, Wiley-Blackwell, 2014, pp 897–923.
- Herry C, Ciocchi S, Senn V, Demmou L, Müller C, Lüthi A: Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature* 2008;454:600–606.
- Hofmann SG, Meuret AE, Smits JA, Simon NM, Pollack MH, Eisenmenger K, et al: Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:298–304.
- Ji J, Maren S: Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus* 2007;17: 749–758.
- Kalisch R, Korenfeld E, Stephan KE, Weiskopf N, Seymour B, Dolan RJ: Context-dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *J Neurosci* 2006;26:9503–9511.
- Kushner MG, Kim SW, Donahue C, Thuras P, Adson D, Kotlyar M, et al: D-Cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:835–838.
- Lader MH, Mathews AM: A physiological model of phobic anxiety and desensitization. *Behav Res Ther* 1968;6: 411–421.
- Lang PJ: A bio-informational theory of emotional imagery. *Psychophysiology* 1979;16:495–512.
- Lang PJ: The motivational organization of emotion: affect-reflex connections; in Van Goozen S, Van de Poll NE, Sergeant JA (eds): *Emotions: Essays of Current Issues in the Field of Emotion Theory*. Hillsdale, Erlbaum, 1994, pp 61–93.
- Lee JLC, Milton AL, Everitt BJ: Reconsolidation and extinction of conditioned fear: inhibition and potentiation. *J Neurosci* 2006;26:10051–10056.
- Lindner K, Neubert J, Pfannmöller J, Lotze M, Hamm AO, Wendt J: Fear-potentiated startle processing in humans: parallel fMRI and orbicularis EMG assessment during cue conditioning and extinction. *Int J Psychophysiol* 2015;98:535–545.
- Lovibond PF, Shanks DR: The role of awareness in Pavlovian conditioning: empirical evidence and theoretical implications. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 2002; 28:3–26.
- Milad MR, Quirk GJ: Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu Rev Psychol* 2012;63:129–151.
- Milad MR, Wright CI, Orr SP, Pitman RK, Quirk GJ, Rauch SL: Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biol Psychiatry* 2007;62:446–454.
- Mohr C, Schneider S: Zur Rolle der Exposition bei der Therapie von Angststörungen. *Verhaltenstherapie* 2015;25:32–39.
- Morgan MA, Romanski LM, LeDoux JE: Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 1993;163:109–113.
- Myers KM, Carlezon WA, Davis M: Glutamate receptors in extinction and extinction-based therapies for psychiatric illness. *Neuropsychopharmacology* 2011;36: 274–293.
- Otto MW, Tolin DF, Simon NM, Pearson GD, Basden S, Meunier SA, et al: Efficacy of D-cycloserine for enhancing response to cognitive-behavior therapy for panic disorder. *Biol Psychiatry* 2010;67:365–370.
- Pavlov IP: *Conditioned Reflexes*. Oxford, Oxford University Press, 1927.
- Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE: Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 2004;43:897–905.
- Quirk GJ, Garcia R, González-Lima F: Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry* 2006;60:337–343.
- Quirk GJ, Mueller D: Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:56–72.
- Rescorla RA, Wagner AR: A theory of Pavlovian conditioning: variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement; in Black AH, Prokasy WF (eds): *Classical Conditioning II, Current Research and Theory*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1972, pp 64–99.
- Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, Anderson P, Graap K, Zimand E, et al: Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1136–1144.

- Ruhmland M, Margraf J: Effektivität psychologischer Therapien von spezifischer Phobie und Zwangsstörung: Meta-Analysen auf Störungsebene. *Verhaltenstherapie* 2001;11:14–26.
- Singewald N, Schmuckermair C, Whittle N, Holmes A, Ressler KJ: Pharmacology of cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety and trauma-related disorders. *Pharmacol Ther* 2015;149:150–190.
- Storch EA, Merlo LJ, Bengtson M, Murphy TK, Lewis MH, Yang MC, et al: D-Cycloserine does not enhance exposure-response prevention therapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:230–237.
- Vertes RP: Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse* 2004;51:32–58.
- Vervliet B, Craske MG, Hermans D: Fear extinction and relapse: state of the art. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:215–248.
- Walker DL, Ressler KJ, Lu K-T, Davis M: Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *J Neurosci* 2002;22:2343–2351.
- Watson JP, Gaiend R, Marks IM: Physiological habituation to continuous phobic stimulation. *Behav Res Ther* 1972;10:269–278.
- Wendt J, Schmidt LE, Lotze M, Hamm AO: Mechanisms of change: effects of repetitive exposure to feared stimuli on the brain's fear network. *Psychophysiology* 2012;49:1319–1329.
- Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, Meunier SA, Pearson GD, Reese HE, et al: Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008;165:335–341.
- Wolitzky-Taylor KB, Horowitz JD, Powers MB, Telch MJ: Psychological approaches in the treatment of specific phobias: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2008;28:1021–1037.
- Wolpe J: *Psychotherapy by Reciprocal Inhibition*. Stanford, Stanford University Press, 1958.